

Rozwój organizmu to dynamiczny proces, w którym komórki dzielą się, przemieszczają oraz interpretują sygnały chemiczne, by przyjąć określoną biologiczną funkcję. Podczas rozwoju rdzenia kręgowego dwa sygnały pochodzące z jego przeciwnych stron (brzuszej i grzbietowej) rozprzestrzeniają się w rosnącej tkance. Na podstawie stężenia i czasie trwania sygnałów komórki określają swoją pozycję w tkance. W ten sposób dwa sygnały pełnią rolę swoistej „nawigacji satelitarnej” (odbiornika GPS) dla tkanki nerwowej. Na poziomie komórki przychodzące sygnały są interpretowane przez genetyczną sieć regulacyjną. Z kolei działanie genetycznej sieci regulacyjnej można porównać do programu komputerowego: mając dane wejściowe (sygnały) program ten generuje pewne dane wyjściowe (poziomy ekspresji genów). Różne poziomy ekspresji genów odpowiadają różnym typom komórek nerwowych. W związku z tym prawidłowo „poinstruowane” komórki tworzą przestrzenny wzór komórek nerwowych podobny do szeregu pasków. Właściwa specyfikacja tego wzoru ma kluczowe znaczenie dla rozwoju obwodów nerwowych w rdzeniu kręgowym, które odpowiadają między innymi za sprawność motoryczną.

Co jest niesamowite w procesie powstawania wzoru nerwowego, to jak pomimo zaszumionego charakteru procesów sygnalizacyjnych, uzyskany wzór jest precyzyjny i powtarzalny między poszczególnymi osobnikami. Jak taka powtarzalność jest uzyskiwana pozostaje fundamentalnym pytaniem w biologii, które jest wciąż słabo zrozumiane. W proponowanym projekcie chcę zidentyfikować mechanizmy regulacyjne obejmujące sygnalizację, regulację genów oraz wzrost tkanki, które prowadzą do precyzyjnego powstania wzoru nerwowego. W języku bardziej technicznym, przeanalizuję proces powstawania regionu produkującego białka sygnalizacyjne (morfogeny), rozprzestrzenianie się tych białek w rosnącej tkance oraz interpretację powstałej komórkowej sygnalizacji przez sieć genetyczną. W rezultacie chcę zidentyfikować systemowe sprzężenie zwrotne prowadzące do powstania precyzyjnego wzoru nerwowego. Korzystając z wcześniejszej analogii, chcę zrozumieć w jaki sposób dwa wspomniane sygnały tworzą niezawodny system GPS. Dalej, jak ten system GPS uruchamia program komputerowy regulujący geny, który to program skutkuje powstaniem precyzyjnego wzoru w rosnącej tkance. Poprzez opis regionu produkującego białka sygnalizacyjne po stronie brzusznej, będę chciał zrozumieć jak rozmiar tego regionu oraz zmienność w produkcji sygnału, jednocześnie wpływają na proporcje i precyzję całego wzoru niejako domykając systemową pętlę sprzężenia zwrotnego. W ten sposób chcę zrozumieć emergentne własności mechanizmów regulujących powtarzalne i precyzyjne formowanie wzoru nerwowego na poziomie systemowym.

W swojej pracy zastosuję zarówno modele ogólne (fenomenologiczne) jak i szczegółowe (mechanistyczne) wsparte wysokiej rozdzielczości ilościowymi danymi eksperymentalnymi, które otrzymam poprzez współpracę z grupą doświadczalną Anny Kichevy (IST Austria). Po stronie fenomenologicznej narzucę różne biofizyczne, funkcyjne lub optymalizacyjne więzy na przestrzeń możliwych rozwiązań mechanistycznych, co wskaże biologicznie prawdopodobne mechanizmy regulacyjne. Badane przeze mnie modele mechanistyczne będą zawierały molekularne szczegóły aktywności sygnalizacyjnej, regulacji genów oraz dyfuzji. Podsumowując, zidentyfikowane mechanizmy regulacyjne poszerzą nasze zrozumienie tego jak komórki w rozwijającym się rdzeniu kręgowym określają swój typ nerwowy w sposób precyzyjny i powtarzalny między osobnikami.

Zrozumienie tego jak regulowana jest precyzja wzoru nerwowego w rozwoju rdzenia kręgowego, będzie mieć wpływ nie tylko na środowisko neurorozwojowe, ale potencjalnie również na badania nad rozwojem innych tkanek. Otwierając nowe ścieżki koncepcyjne, wyniki projektu mogą być użyteczne dla innych systemów biologicznych, w których gradienty morfogenów kreują wzór, przykładowo w badaniach nad rozwojem kończyn kręgowców lub blastodermi u muszki owocowej. Spodziewane rezultaty będą zawierały szereg przewidywań eksperymentalnych oraz propozycje nowych eksperymentów. Oczekuję, że rezultaty projektu będą miały duże znaczenie zarówno dla grup eksperymentalnych, jak i teoretycznych realizujących badania w dziedzinie biologii systemowej.

Zrozumienie związku między wpływem określonych stężeń białek sygnalizacyjnych na powstanie określonych typów komórek nerwowych, może być wykorzystane do różnicowania komórek macierzystych w pożądane typy komórek nerwowych. W praktyce wiedza ta pewnego dnia może doprowadzić do nowych osiągnięć w dziedzinie inżynierii tkankowej i medycyny regeneracyjnej, np. umożliwiając regenerację obwodów nerwowych w uszkodzonym rdzeniu kręgowym. W perspektywie długoterminowej wkład proponowanych badań podstawowych może być wykorzystany przy projektowaniu terapii neuroregeneracyjnych wpływając pozytywnie na rozwój społeczeństwa i cywilizacji.